

Zur Anwendung von Tannin  
bei Fußpilzerkrankungen

Katharina Siedlecki



Aus der Klinik für Dermatologie und Allergologie Zentralklinikum Augsburg

Vorstand: Prof. Dr. med. B.-R. Balda

ZUR ANWENDUNG VON TANNIN  
BEI FUSSPILZERKRANKUNGEN

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Katharina Siedlecki

aus  
Warschau

Jahr  
1987



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Universität München

BERICHTERSTATTER : Professor Dr. B.-R. Balda

MITBERICHTERSTATTER : Professor Dr.Dr.h.c. O.Braun-Falco

DEKAN : Professor Dr.Dr.h.c. W.Spann

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG : 05.03.1987



# Inhaltsverzeichnis

|                                                                       | Seite |
|-----------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. Einleitung und Aufgabenstellung                                    | 1     |
| 2. Experimenteller Teil                                               | 7     |
| 2.1. In-vitro-Prüfungen der antimykotischen<br>Wirksamkeit von Tannin | 7     |
| 2.1.1. Material und Methoden                                          | 7     |
| 2.1.2. Ergebnisse                                                     | 10    |
| 2.2. Klinische Prüfungen                                              | 17    |
| 2.2.1. Material und Methoden                                          | 17    |
| 2.2.2. Ergebnisse                                                     | 19    |
| 2.2.2.1. Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse                 | 22    |
| 3. Diskussion                                                         | 23    |
| 3.1. Schlußfolgerungen                                                | 40    |
| 4. Zusammenfassung                                                    | 41    |
| 5. Literaturverzeichnis                                               | 43    |



## 1. Einleitung und Aufgabenstellung

Fußpilzkrankungen sind in der zivilisierten Welt weit verbreitet.

Es wird geschätzt, daß 15-30% der Einwohner der Bundesrepublik Deutschland, das sind 10-20 Millionen Menschen, an Tinea pedum leiden. In bestimmten Kollektiven ist die Prozentzahl der an Fußpilz erkrankten Menschen noch höher, so z.B. bei Soldaten bis 40%, bei Bergarbeitern bis zu 70%.

Neben prädisponierenden Faktoren, wie z.B. Hyperhidrose, funktionellen Durchblutungsstörungen wie Akrozyanose oder organisch bedingten arteriellen und venösen Durchblutungsstörungen spielen auch die Lebensgewohnheiten der zivilisierten Menschen, wie z.B. Tragen von engem, geschlossenen, oft aus Kunststoff hergestellten Schuhwerk, das die natürliche Transpiration verhindert, eine gewichtige Rolle.

Nicht sorgsames Abtrocknen der Zehenzwischenräume nach dem Baden oder Duschen trägt sicherlich auch zur erhöhten Morbidität an Tinea pedum bei. In diesem Zusammenhang sind auch häufige Besuche in Saunen, Schwimmbädern, Turnhallen oder Fitness-Centern zu nennen, wo sich fast ubiquitär Pilzsporen nachweisen lassen.

Da Dermatomykosen nur in Ausnahmefällen große Beschwerden bereiten, neigt der Patient zum Ignorieren der Erkrankung. Der häufig fehlende Leidensdruck führt erfahrungsgemäß zu mangelnder Compliance und somit zum frühzeitigen Abbruch der notwendigen Behandlung.

Aus diesen Gründen wird das Pilzreservoir im Laufe der Zeit ständig größer, was wiederum das Infektionsrisiko erhöht.

Die ersten Versuche einer antimykotischen Behandlung basierten auf einer Beschleunigung des turnovers der Haut und auf der Erzeugung einer unspezifischen Entzündung, die die Zerstörung der Pilze bewirken sollte (36).

Zu diesem Zeitpunkt fanden auch die Farbstofflösungen, wie Solutio Pyoctanini und Solutio Castellani als Antimykotika Anwendung. Sie wirken austrocknend, antimikrobiell und entzündungshemmend.

Der Nachteil der Farbstoffbehandlung liegt in der umständlichen Applikation und der Färbung behandelter Körperpartien. Deswegen sind sie unter ambulanten Bedingungen nicht anwendbar.

Die antibiotische Therapie mykotischer Infektionen begann 1950. In diesem Jahr wurden die Polyenantibiotika Nystatin und Pimaricin zur Behandlung der kutanen, intestinalen und vaginalen Kandidose eingeführt (20). Ihr Wirkprinzip beruht auf einer Destabilisierung der Pilzzellwand durch Bindung zwischen dem Antibiotikum-Molekül und den Pilzmembran-Sterolen (26).

Um das Jahr 1960 wurde eine starke Zunahme systemischer Mykosen durch opportunistische Pilze, zum Teil iatrogen bedingt, beobachtet (20).

Zu diesem Zeitpunkt wurden Tolnaftat und mehrere Imidazolpräparate erstmals therapeutisch verwendet. Der Wirkungsmechanismus der Imidazolderivate ist fungistatisch bzw. bei stärkeren Konzentrationen fungizid und beruht auf einer Hemmung der Biosynthese der Pilzelemente.

In den letzten Jahren kamen mehrere verschiedene Imidazolderivate auf den Markt.

Das erste antimykotische Antibiotikum zur systemischen Behandlung, Amphotericin B, kam 1950 zum klinischen Einsatz. Das Wirkprinzip beruht auch hier auf einer Destabilisierung der Pilzzellwand (26).

Das systematisch anwendbare 5-Fluorocytosin gehört ebenfalls zu den Polyenantibiotika. Sein Wirkungsmechanismus wurde genau erforscht, während dies bei den anderen Antimy-

kotika nicht der Fall ist. 5-Fluorocytosin als Antimetabolit von Cytosin greift hemmend in die Biosynthese der RNA der Pilzzelle ein (26).

1959 wurde das aus dem Pilz *Penicillium griseofulvum* isolierte, fungistatisch wirkende Griseofulvin zur systemischen Behandlung der Dermatomykosen eingeführt (40).

Die genaue Interaktion des Griseofulvins mit der Pilzzelle ist nicht bekannt. Bei den Pilzen *Microsporum gypseum* und *Trichophyton mentagrophytes* wurde eine Störung der Eiweiß- und Nukleinsäure-Synthese durch Griseofulvin gefunden (26).

Im Jahre 1986 befanden sich 107 lokal applizierbare Antimykotika und 18 zur systemischen Behandlung auf dem deutschen Pharmamarkt.

Berücksichtigt man die Millionen Menschen, die allein in der Bundesrepublik Deutschland an einer Pilzerkrankung leiden, ist das wachsende Interesse der Pharma-Industrie auf dem Sektor der Antimykotika verständlich.

Die modernen Pilzpräparate haben ein breites Wirkungsspektrum, sind sehr potent, wenig allergisierend, galenisch gut zubereitet, einfach zu applizieren, jedoch sehr teuer. Die kostendämpfende Wirkung billiger Antimykotika ist ein nicht zu unterschätzender gesundheitspolitischer Faktor, wenn man die Häufigkeit der Therapieanwendung der Antimykotika bedenkt.

Überlegungen und Ziele der vorliegenden Arbeit sind:

- A) Einfluß der Veränderung des Milieus durch Austrocknung auf das Pilzwachstum
- B) Stabilisierung der Epidermis durch adstringierende Wirkung, dadurch Erschweren des Angehens der Pilzinfektion
- C) Senkung des pH-Wertes des Milieus und dadurch Verhinderung des Pilzwachstums.

Durch das Erreichen vorgenannter Ziele soll eine erfolgreiche Therapie einer Tinea unterstützt werden. Diese Überlegungen wurden durch Untersuchungen von Rosenthal und Baer angeregt, die 1966 zeigten, daß Versuchspersonen ihre Füße in Pilzkulturen baden konnten, ohne das eine Pilzinfektion auftrat. Eine Tinea entwickelte sich erst, wenn eine Mazeration und Okklusion der Haut vorhanden waren (45).

Wir verwendeten zur Überprüfung dieser Hypothese Tannin, das sich in verschiedenen galenischen Zubereitungen seit Jahrzehnten in der äußerlichen Dermatologie bewährt hat. Hierzu einige geschichtliche Anmerkungen:

1882: Nikolski soll bereits mit Gerbsäure behandelt haben (61).

1925: Davidson empfiehlt die Gerbsäuretherapie bei Verbrennungen (9).

1926: Beck und Powers sowie Bancroft und Rogers weisen auf die Hemmung der Toxinresorption, Minderung des Flüssigkeitsverlustes und die abdeckende Schorfbildung als wesentliche therapeutische Faktoren hin (3).

1928: Speese und Bothe berichten im selben Jahr über die guten Erfolge bei entzündlichen Dermatosen (53).

1941: Erste Meldung über aufgetretene Lebernekrosen nach Gerbstoffbehandlung bei großflächigen Verbrennungen (6).

1953: Zierz und Reidenbach berichten über gute Erfolge ohne Nebenwirkungen bei der Behandlung nässender Dermatosen mit dem synthetisch hergestellten Gerbstoff (64).

1961: Grünholz und Koch weisen auf die guten Ergebnisse der Gerbstoffbehandlung bei anderen Indikationen wie Ekzem, Intertrigo, Dyshidrosis, nässenden Hand- und Fußmykosen hin (17).

Tannin (Synonym: Gerbsäure) ist ein Bestandteil von Hölzern, Rinden, Früchten, Blättern und Wurzeln zahlreicher Pflanzen und wird durch Wasser/Äthanol Extraktion der oben genannten Substanzen gewonnen. Chemisch ist Tannin ein Gemisch von Estern der D-Glucose mit Gallussäure und Galloylgallussäure.

Da die Gerbstoffe verschiedene Zusammensetzungen haben, führen sie den Namen der Pflanzen, in denen sie vorkommen. Man spricht z. B. von Eichenrindengerbsäure (*Acidum quercitannicum*), Katechugerbsäure (*Acidum mimotannicum*), Kino gerbsäure (*Acidum coccotannicum*), Fichtenrindengerbsäure (*Acidum pinnitannicum*), Gelbholzgerbsäure (*Acidum morintannicum*), Filixgerbsäure (*Acidum filicitannicum*).

Physikalisch ist Tannin ein gelblich-weißes bis bräunliches Pulver, hat einen schwach eigentümlichen Geruch und bitter-süßlichen Geschmack. Es ist wasser-, methanol-, äthanol- und acetonlöslich. Der pH-Wert der Tanninlösung liegt im sauren pH-Bereich (je nach Konzentration). Die Wirkung des Tannins auf die Bindegewebsfasern kann gerbend oder adstringierend sein.

Die Gerbeeigenschaft des Tannins beruht auf einer Wechselwirkung mit den Kollagenfasern der Haut. Jede Kollagenfaser besteht in alternierender Folge aus einem sog. "kristallinen" Bereich mit langkettigen polaren Aminosäuren und einem "amorphen" Bereich mit kurzkettigen unpolaren Aminosäuren. Nur die kristallinen Bereiche sind gegen Wasserpenetration und Bakterienangriffe geschützt. Bei der Gerbstoffwirkung

nehmen nur die amorphen Bereiche Gerbstoff auf. Durch Kondensation der Phenol- oder Ketogruppen der Gerbstoffe mit den Säureamidgruppen des Kollagens entstehen kovalente Bindungen. Dieser Bindungstyp liegt hauptsächlich im Leder vor.

Die Faser kann als gegerbt gelten, wenn das Kollagen etwa die Hälfte ihres Gewichtes an Tannin aufgenommen hat.

Beim Adstringierungsprozeß überwiegen die weniger stabilen Ionen- oder Wasserstoffbrückenbindungen, je nachdem, ob die Bindung durch eine Kondensationsreaktion mit einer basischen Aminosäure oder mit einer Hydroxyaminosäure erfolgt. Im Gegensatz zu den reversiblen adstringierenden Vorgängen ist die Gerbung ein irreversibler Prozeß.

## 2. Experimenteller Teil

### 2.1. In-vitro-Prüfungen der antimykotischen Wirksamkeit des Tannins

#### 2.1.1. Material und Methoden

Die antimykotische Wirksamkeit des Tannins wurde auf Sabouraud-Nährboden getestet, die abgestufte Tanninkonzentrationen enthielten.

Die Herstellung der Nährböden erfolgte durch Hinzufügen und Anrühren entsprechender Mengen der wässrigen Tannin-Lösungen mit autoklaviertem, bis zu 60°C abgekühltem, aus Sabouraud-Glucose-2%-Agar Trockennährboden hergestelltem Sabouraud-Agar. Noch vor dem Erstarren des Tannin-Agars erfolgte die pH-Messung der Nährböden.

Es ist bekannt, daß humanpathogene Pilze säureempfindlich sind. Um unterscheiden zu können, ob die Wachstumshemmung der Pilze durch eine echte antimykotische oder eine pH-senkende Tanninwirkung verursacht wurde, wurden Pilze auch auf sauren Nährböden ohne Tanninzusatz angezüchtet. Als Säuerungsmittel für die Nährböden wurde 9,3 n Salzsäure verwendet, um den gleichen pH-Wert zu erreichen, wie bei den Tanninnährböden.

Hier erfolgte die Herstellung der salzsäure-titrierten Nährböden durch Hinzufügen und Anrühren entsprechender Mengen der 9,3 n Salzsäure mit dem autoklavierten, aus dem Sabouraud-Glucose-2%-Agar Trockennährboden hergestellten, bis zu 60°C abgekühlten Sabouraud-Agar.

Als Kontrolle dienten selbsthergestellte Sabouraud-Agar-Nährböden ohne jegliche Zusätze.

Der Sabouraud-Agar für die tanninhaltigen, salzsäurehaltigen und zusatzfreien Nährböden wurde nach dem entsprechenden Rezept der Herstellerfirma zubereitet.

Die Tanninkonzentrationen waren wie folgt (mg bzw.  $\mu\text{g/ml}$  Nährboden): 12,5 mg; 6,25 mg; 3,125 mg; 1,562 mg; 781  $\mu\text{g}$ ; 390  $\mu\text{g}$ ; 195  $\mu\text{g}$ ; 97  $\mu\text{g}$ ; 48  $\mu\text{g}$ ; 24  $\mu\text{g}$ ; 12  $\mu\text{g}$ ; 6  $\mu\text{g}$ ; 3  $\mu\text{g}$ .

Die bei der Untersuchung verwendeten Pilze stammten aus unserem mykologischen Labor.

Die Fadenpilze kamen aus fünf Wochen alten, die Hefepilze aus zwei Tage alten Kulturen.

Die Entnahme des Pilzmaterials aus den Kulturen erfolgte mit einem mykologischen Haken, der zuvor mit Hilfe eines Bunsenbrenners sterilisiert wurde.

Die Menge des entnommenen Pilzmaterials sollte annähernd der Größe eines Stecknadelkopfes entsprechen.

Anschließend wurden die entnommenen Fadenpilze im Handhomogenisator nach Dounce durch achtfache senkrechte Handbewegungen zerkleinert. Nach Zugabe von 5 ml destilliertem Wasser entstand eine homogene Pilzsuspension.

Die mit dem sterilen, mykologischen Haken entnommenen, annähernd stecknadelkopfgroßen Hefepilzkolonien verteilten sich spontan ohne Homogenisation in destilliertem Wasser. Anschließend wurde die Pilzsuspension durch Angleichen der optischen Dichte in einem Spectrophotometer standardisiert (Extinktion von 50-60 % bei einer Wellenlänge von 492 nm). Die vorher vorbereiteten reinen Sabouraud-Nährböden, Sabouraud-Nährböden mit Tannin- und Salzsäurezusätzen wurden jeweils mit 10  $\mu\text{l}$  der Pilzsuspension beimpft.

Zur genauen Abmessung der Pilzsuspensionsmenge dienten Eppendorf-Mikropipetten.

Die Bebrütung der beimpften Agarplatten erfolgte bei Zimmertemperatur. Das Wachstum wurde nach 2, 4, 6, 8 Tagen bzw. nach 2, 3, 4 Wochen beurteilt.

Die Auswertung erfolgte nach folgendem Schlüssel:

0 = kein Wachstum

1 = schwaches Wachstum

- 2 = mäßiges Wachstum  
3 = deutliches Wachstum  
4 = volles Wachstum

Die getesteten Pilzstämmen waren:

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| Trichophyton mentagrophytes | (6 Stämme) |
| Trichophyton rubrum         | (5 Stämme) |
| Scopulariopsis brevicaulis  | (3 Stämme) |
| Epidermophyton floccosum    | (3 Stämme) |
| Microsporum canis           | (3 Stämme) |
| Candida albicans            | (3 Stämme) |
| Candida parapsilosis        | (1 Stamm)  |

## 2.1.2. Ergebnisse

### Trichophyton mentagrophytes

Tab. 1 Wachstum von *Trichophyton mentagrophytes* auf Sabou-  
raud-Nährböden unter Zusatz von Tannin

|                                | 2 | 4 | 6 | 8 | 14 | 21 | 28 | Tage |
|--------------------------------|---|---|---|---|----|----|----|------|
| Kontrolle (zusatzfrei), pH=5,5 | 1 | 3 | 4 | 4 | 4  | 4  | 4  |      |
| pH = 4,4, 12 500 µg/ml         | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  |      |
| pH = 4,7, 6 250 µg/ml          | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  |      |
| pH = 5,0, 3 125 µg/ml          | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  |      |
| pH = 5,3 1 562 µg/ml           | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 1  |      |
| pH = 5,5 781 µg/ml             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 2  | 2  |      |
| pH = 5,5, 390 µg/ml            | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 2  | 2  |      |
| pH = 5,5, 195 µg/ml            | 0 | 0 | 0 | 1 | 1  | 2  | 3  |      |
| pH = 5,5, 97 µg/ml             | 0 | 0 | 1 | 2 | 2  | 4  | 4  |      |
| pH = 5,5, 48 µg/ml             | 0 | 1 | 3 | 4 | 4  | 4  | 4  |      |
| pH = 5,5, 24 µg/ml             | 1 | 1 | 3 | 4 | 4  | 4  | 4  |      |
| pH = 5,5, 12 µg/ml             | 1 | 2 | 3 | 4 | 4  | 4  | 4  |      |
| pH = 5,5, 6 µg/ml              | 1 | 2 | 4 | 4 | 4  | 4  | 4  |      |
| pH = 5,5, 3 µg/ml              | 1 | 4 | 4 | 4 | 4  | 4  | 4  |      |

Tab. 2 Wachstum unter Zusatz von HCl

|                                | 2 | 4 | 6 | 8 | 14 | 21 | 28 | Tage |
|--------------------------------|---|---|---|---|----|----|----|------|
| Kontrolle (zusatzfrei), pH=5,5 | 1 | 3 | 4 | 4 | 4  | 4  | 4  |      |
| pH = 4,4                       | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 1  | 3  |      |
| pH = 4,7                       | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 2  | 4  |      |
| pH = 5,0                       | 0 | 1 | 4 | 4 | 4  | 4  | 4  |      |
| pH = 5,3                       | 1 | 2 | 4 | 4 | 4  | 4  | 4  |      |

Für *Trichophyton mentagrophytes* lag die minimale Hemmkonzentration (MHK) bei 3 125 µg Tannin/ml Nährboden, in der Kontrolle mit Salzsäure zeigte sich eine schwache Wachstumsverminderung, aber keine Wachstumshemmung.

Trichophyton rubrum

Tab. 3 Wachstum auf Sabouraud-Nährböden unter Zusatz von Tannin

|                                | 2 | 4 | 6 | 8 | 14 | 21 | 28 | Tage |
|--------------------------------|---|---|---|---|----|----|----|------|
| Kontrolle (zusatzfrei), pH=5,5 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4  | 4  | 4  |      |
| pH = 4,4, 12 500 µg/ml         | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  |      |
| pH = 4,7, 6 250 µg/ml          | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  |      |
| pH = 5,0, 3 125 µg/ml          | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  |      |
| pH = 5,3, 1 562 µg/ml          | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  |      |
| pH = 5,5, 781 µg/ml            | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  |      |
| pH = 5,5, 390 µg/ml            | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 1  |      |
| pH = 5,5, 195 µg/ml            | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 2  | 3  |      |
| pH = 5,5, 97 µg/ml             | 0 | 0 | 0 | 1 | 1  | 3  | 3  |      |
| pH = 5,5, 48 µg/ml             | 0 | 0 | 0 | 1 | 2  | 3  | 3  |      |
| pH = 5,5, 24 µg/ml             | 0 | 0 | 0 | 1 | 2  | 4  | 4  |      |
| pH = 5,5, 12 µg/ml             | 0 | 0 | 0 | 2 | 4  | 4  | 4  |      |
| pH = 5,5, 6 µg/ml              | 0 | 0 | 0 | 2 | 4  | 4  | 4  |      |
| pH = 5,5, 3 µg/ml              | 0 | 0 | 0 | 2 | 4  | 4  | 4  |      |

Tab. 4 Wachstum unter Zusatz von HCl

|                                | 2 | 4 | 6 | 8 | 14 | 21 | 28 | Tage |
|--------------------------------|---|---|---|---|----|----|----|------|
| Kontrolle (zusatzfrei), pH=5,5 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4  | 4  | 4  |      |
| pH = 4,4                       | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  |      |
| pH = 4,7                       | 0 | 0 | 0 | 0 | 1  | 1  | 2  |      |
| pH = 5,0                       | 0 | 0 | 0 | 1 | 2  | 4  | 4  |      |
| pH = 5,3                       | 0 | 0 | 0 | 1 | 4  | 4  | 4  |      |

Für *Trichophyton rubrum* lag die MHK bei 781 µg Tannin/ml Nährboden. In der Kontrolle mit HCl lag die MHK bei pH von 4,4. Der pH-Wert entsprach der Azidität einer Tanninkonzentration von 12 500 µg Tannin/ml Nährboden.

Scopulariopsis brevicaulis

Tab. 5 Wachstum auf Sabouraud-Nährböden unter Zusatz von Tannin

|                                 | 2 | 4 | 6 | 8 | 14 | 21 | 28 Tage |
|---------------------------------|---|---|---|---|----|----|---------|
| Kontrolle (zusatzfrei), pH= 5,5 | 1 | 4 | 4 | 4 | 4  | 4  | 4       |
| pH = 4,4, 12 500 µg/ml          | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0       |
| pH = 4,7, 6 250 µg/ml           | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0       |
| pH = 5,0, 3 125 µg/ml           | 0 | 0 | 1 | 4 | 4  | 4  | 4       |
| pH = 5,3, 1 562 µg/ml           | 1 | 1 | 3 | 4 | 4  | 4  | 4       |
| pH = 5,5, 781 µg/ml             | 1 | 1 | 3 | 4 | 4  | 4  | 4       |
| pH = 5,5, 390 µg/ml             | 1 | 2 | 3 | 4 | 4  | 4  | 4       |
| pH = 5,5, 195 µg/ml             | 1 | 3 | 4 | 4 | 4  | 4  | 4       |
| pH = 5,5, 97 µg/ml              | 1 | 3 | 4 | 4 | 4  | 4  | 4       |
| pH = 5,5, 48 µg/ml              | 2 | 3 | 4 | 4 | 4  | 4  | 4       |
| pH = 5,5, 24 µg/ml              | 2 | 3 | 4 | 4 | 4  | 4  | 4       |
| pH = 5,5, 12 µg/ml              | 2 | 3 | 4 | 4 | 4  | 4  | 4       |
| pH = 5,5, 6 µg/ml               | 2 | 3 | 4 | 4 | 4  | 4  | 4       |
| pH = 5,5, 3 µg/ml               | 2 | 3 | 4 | 4 | 4  | 4  | 4       |

Tab. 6 Wachstum unter Zusatz von HCl

|                                | 2 | 4 | 6 | 8 | 14 | 21 | 28 Tage |
|--------------------------------|---|---|---|---|----|----|---------|
| Kontrolle (zusatzfrei), pH=5,5 | 1 | 4 | 4 | 4 | 4  | 4  | 4       |
| pH = 4,4                       | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 3  | 4       |
| pH = 4,7                       | 1 | 1 | 3 | 4 | 4  | 4  | 4       |
| pH = 5,0                       | 1 | 3 | 4 | 4 | 4  | 4  | 4       |
| pH = 5,3                       | 2 | 3 | 4 | 4 | 4  | 4  | 4       |

Für *Scopulariopsis brevicaulis* lag die MHK bei 6 250 µg/ml. In der Kontrolle mit HCl zeigte sich eine relativ schwache Wachstumsminderung, aber keine Wachstumshemmung.

Epidermophyton floccosum

Tab. 7 Wachstum auf Sabouraud-Nährböden unter Zusatz von Tannin

|                                | 2 | 4 | 6 | 8 | 14 | 21 | 28 | Tage |
|--------------------------------|---|---|---|---|----|----|----|------|
| Kontrolle (zusatzfrei), pH=5,5 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3  | 4  | 4  |      |
| pH = 4,4, 12 500 µg/ml         | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  |      |
| pH = 4,7, 6 250 µg/ml          | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  |      |
| pH = 5,0, 3 125 µg/ml          | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  |      |
| pH = 5,3, 1 562 µg/ml          | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  |      |
| pH = 5,5, 781 µg/ml            | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  |      |
| pH = 5,5, 390 µg/ml            | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  |      |
| pH = 5,5, 195 µg/ml            | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  |      |
| pH = 5,5, 97 µg/ml             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  |      |
| pH = 5,5, 48 µg/ml             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  |      |
| pH = 5,5, 24 µg/ml             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  |      |
| pH = 5,5, 12 µg/ml             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 1  |      |
| pH = 5,5, 6 µg/ml              | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 1  | 4  |      |
| pH = 5,5, 3 µg/ml              | 0 | 0 | 0 | 0 | 2  | 4  | 4  |      |

Tab. 8 Wachstum unter Zusatz von HCl

|                                | 2 | 4 | 6 | 8 | 14 | 21 | 28 | Tage |
|--------------------------------|---|---|---|---|----|----|----|------|
| Kontrolle (zusatzfrei), pH=5,5 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3  | 4  | 4  |      |
| pH = 4,4                       | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  |      |
| pH = 4,7                       | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  |      |
| pH = 5,0                       | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 2  | 4  |      |
| pH = 5,3                       | 0 | 0 | 0 | 0 | 1  | 2  | 4  |      |

Für *Epidermophyton floccosum* lag die MHK bei 24 µg Tannin/ml Nährboden. In der Kontrolle lag die MHK bei einem pH von 4,7. Der pH-Wert entsprach der Azidität einer Tanninkonzentration von 6 250 µg Tannin/ml Nährboden.

Microsporium canis

Tab. 9 Wachstum auf Sabouraud-Nährböden unter Zusatz von Tannin

|                                | 2 | 4 | 6 | 8 | 14 | 21 | 28 Tage |
|--------------------------------|---|---|---|---|----|----|---------|
| Kontrolle (zusatzfrei), pH=5,5 | 0 | 0 | 1 | 4 | 4  | 4  | 4       |
| pH = 4,4, 12 500 µg/ml         | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0       |
| pH = 4,7, 6 250 µg/ml          | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0       |
| pH = 5,0, 3 125 µg/ml          | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0       |
| pH = 5,3, 1 562 µg/ml          | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0       |
| pH = 5,5, 781 µg/ml            | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0       |
| pH = 5,5, 390 µg/ml            | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 4       |
| pH = 5,5, 195 µg/ml            | 0 | 0 | 0 | 0 | 4  | 4  | 4       |
| pH = 5,5, 97 µg/ml             | 0 | 0 | 0 | 1 | 4  | 4  | 4       |
| pH = 5,5, 48 µg/ml             | 0 | 0 | 0 | 2 | 4  | 4  | 4       |
| pH = 5,5, 24 µg/ml             | 0 | 0 | 0 | 2 | 4  | 4  | 4       |
| pH = 5,5, 12 µg/ml             | 0 | 0 | 0 | 3 | 4  | 4  | 4       |
| pH = 5,5, 6 µg/ml              | 0 | 0 | 0 | 4 | 4  | 4  | 4       |
| pH = 5,5, 3 µg/ml              | 0 | 0 | 1 | 4 | 4  | 4  | 4       |

Tab. 10 Wachstum unter Zusatz von HCl

|                                | 2 | 4 | 6 | 8 | 14 | 21 | 28 Tage |
|--------------------------------|---|---|---|---|----|----|---------|
| Kontrolle (zusatzfrei), pH=5,5 | 0 | 0 | 1 | 4 | 4  | 4  | 4       |
| pH = 4,4                       | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0       |
| pH = 4,7                       | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0       |
| pH = 5,0                       | 0 | 0 | 0 | 0 | 1  | 1  | 4       |
| pH = 5,3                       | 0 | 0 | 0 | 3 | 4  | 4  | 4       |

Für *Microsporium canis* lag die MHK bei 781 µg Tannin/ml Nährboden. In der Kontrolle mit HCl lag die MHK bei pH von 4,7. Der pH-Wert entsprach einer Tanninkonzentration von 6 250 µg Tannin/ml Nährboden.

Candida albicans

Tab. 11 Wachstum auf Sabouraud-Nährböden unter Zusatz von Tannin

|                                  | 2 | 4 | 6 | 8 | Tage |
|----------------------------------|---|---|---|---|------|
| Kontrolle (zusatzfrei), pH = 5,5 | 4 | 4 | 4 | 4 |      |
| pH = 4,4, 12 500 µg/ml           | 2 | 3 | 3 | 3 |      |
| pH = 4,7, 6 250 µg/ml            | 2 | 3 | 3 | 3 |      |
| pH = 5,0, 3 125 µg/ml            | 2 | 3 | 3 | 3 |      |
| pH = 5,3, 1 562 µg/ml            | 3 | 3 | 3 | 3 |      |
| pH = 5,5, 781 µg/ml              | 3 | 3 | 3 | 4 |      |
| pH = 5,5, 390 µg/ml              | 3 | 3 | 4 | 4 |      |
| pH = 5,5, 195 µg/ml              | 3 | 3 | 4 | 4 |      |
| pH = 5,5, 97 µg/ml               | 3 | 3 | 4 | 4 |      |
| pH = 5,5, 48 µg/ml               | 3 | 3 | 4 | 4 |      |
| pH = 5,5, 24 µg/ml               | 3 | 3 | 4 | 4 |      |
| pH = 5,5, 12 µg/ml               | 3 | 3 | 4 | 4 |      |
| pH = 5,5, 6 µg/ml                | 3 | 3 | 4 | 4 |      |
| pH = 5,5, 3 µg/ml                | 4 | 4 | 4 | 4 |      |

Tab. 12 Wachstum unter Zusatz von HCl

|                                  | 2 | 4 | 6 | 8 | Tage |
|----------------------------------|---|---|---|---|------|
| Kontrolle (zusatzfrei), pH = 5,5 | 4 | 4 | 4 | 4 |      |
| pH = 4,4                         | 3 | 3 | 3 | 4 |      |
| pH = 4,7                         | 3 | 3 | 3 | 4 |      |
| pH = 5,0                         | 3 | 3 | 4 | 4 |      |
| pH = 5,3                         | 3 | 3 | 4 | 4 |      |

Für *Candida albicans* konnte keine MHK-Bestimmung erfolgen, da die Pilze auf den Nährböden mit Tannin sowie auf den Kontrollnährböden mit HCl wuchsen.

Candida parapsilosis

Tab. 13 Wachstum auf Sabouraud-Nährböden unter Zusatz von Tannin

|                                  | <u>2</u> | <u>4</u> | <u>6</u> | <u>8</u> | <u>Tage</u> |
|----------------------------------|----------|----------|----------|----------|-------------|
| Kontrolle (zusatzfrei), pH = 5,5 | 4        | 4        | 4        | 4        |             |
| pH = 4,4, 12 500 µg/ml           | 2        | 3        | 3        | 3        |             |
| pH = 4,7, 6 250 µg/ml            | 2        | 3        | 3        | 4        |             |
| pH = 5,0, 3 125 µg/ml            | 3        | 4        | 4        | 4        |             |
| pH = 5,3, 1 562 µg/ml            | 3        | 4        | 4        | 4        |             |
| pH = 5,5, 781 µg/ml              | 3        | 4        | 4        | 4        |             |
| pH = 5,5, 390 µg/ml              | 3        | 4        | 4        | 4        |             |
| pH = 5,5, 195 µg/ml              | 3        | 4        | 4        | 4        |             |
| pH = 5,5, 97 µg/ml               | 3        | 4        | 4        | 4        |             |
| pH = 5,5, 48 µg/ml               | 3        | 4        | 4        | 4        |             |
| pH = 5,5, 24 µg/ml               | 4        | 4        | 4        | 4        |             |
| pH = 5,5, 12 µg/ml               | 4        | 4        | 4        | 4        |             |
| pH = 5,5, 6 µg/ml                | 4        | 4        | 4        | 4        |             |
| pH = 5,5, 3 µg/ml                | 4        | 4        | 4        | 4        |             |

Tab. 14 Wachstum unter Zusatz von HCl

|                                  | <u>2</u> | <u>4</u> | <u>6</u> | <u>8</u> | <u>Tage</u> |
|----------------------------------|----------|----------|----------|----------|-------------|
| Kontrolle (zusatzfrei), pH = 5,5 | 4        | 4        | 4        | 4        |             |
| pH = 4,4                         | 3        | 3        | 4        | 4        |             |
| pH = 4,7                         | 3        | 3        | 4        | 4        |             |
| pH = 5,0                         | 3        | 4        | 4        | 4        |             |
| pH = 5,3                         | 4        | 4        | 4        | 4        |             |

Für *Candida parapsilosis* konnte keine MHK-Bestimmung erfolgen, da die Pilze auf den Nährböden mit Tannin sowie auf den Kontrollnährböden mit HCl wuchsen.

## 2.2. Klinische Prüfungen

### 2.2.1. Material und Methoden

In der Prüfung nahmen 46 stationäre und ambulante Patienten teil, davon 17 Frauen und 29 Männer.

Die Wirksamkeit eines neutralen Fußbades, eines Fußbades mit Zusatz von Tannin und die Wirksamkeit der klassischen, antimykotischen Behandlung wurden geprüft.

Zur klassischen Behandlung verordneten wir Farbstoffe (0,25%ige Gentiana-Violett-Lösung oder Solutio Castellani), das Imidazol-Präparat Miconazol<sup>R</sup> oder Ciclopiroxolamin (Batrafen<sup>R</sup>).

Die Sicherung der klinischen Diagnose erfolgte in allen Fällen durch Nativpräparat und Kultur.

Die Patienten wurden auf 3 Gruppen verteilt. Eine Gruppe erhielt die klassische antimykotische Behandlung, die andere wurde mit dem Fußbad ohne Zusätze und die dritte mit dem Fußbad mit Tannin behandelt. 18 Patienten wurden im Halbsseitenversuch untersucht. Die Zuteilung der Patienten zu der jeweiligen Therapiegruppe erfolgte nach den Kriterien einer randomisierten Studie.

Folgende Charakteristika einer Tinea pedum wurden bewertet:

Juckreiz, Mazeration, Hyperkeratose, Rhagaden, Schuppung, Krusten, Nässen, Erythem, Papeln, Vesikeln, Pusteln.

Die Wirksamkeit der antimykotischen Behandlung wurde wie folgt klassifiziert:

Verschlechterung, keine Besserung, leichte Besserung, deutliche Besserung, Heilung.

Die mykologische Untersuchung (Kultur) sicherte den klinischen Befund.

Während der Behandlung traten keine nennenswerten Nebenwirkungen auf; lediglich bei einem Patienten wurde die Behandlung mit tanninhaltigen Fußbädern wegen verstärkten Juckreizes abgesetzt.

#### Zusammensetzung des Fußbades

Fußbad ohne Zusätze ("Töpfer" Kinderbad<sup>R</sup>, sog. neutrales Fußbad)

|                  |                |        |
|------------------|----------------|--------|
| 100 g enthalten: | Kleie          | 15,0 g |
|                  | Molkenpulver   | 15,0 g |
|                  | ätherische Öle | 0,1 g  |
|                  | Gerbstoffe     | 0,9 g  |
|                  | wirkstofffreie |        |
|                  | Grundsubstanz  | 69,0 g |

#### Fußbad mit Tannin

|                  |                                 |        |
|------------------|---------------------------------|--------|
| 100 g enthalten: | Tannin                          | 33,0 g |
|                  | "Töpfer" Kinderbad <sup>R</sup> | 67,0 g |

#### Behandlungsprotokoll

Jeden Morgen erhielten die Patienten Fußbäder mit entsprechendem Badezusatz (5 g auf 10 l Wasser).

Badedauer: ca. 10 Minuten; Temperatur 35°C.

## 2.2.2. Ergebnisse

### Antimykotische Wirksamkeit des Fußbades ohne Zusätze

| Initialen<br>des Patienten | Alter<br>(Jahre) | Geschlecht | Klinische<br>Diagnose                 | Dauer der Erkrankung<br>(Monate) | Vorbehandlung<br>ja-nein | Mykologische<br>Untersuchung vor<br>der Behandlung<br>(Kultur und Präparat) | Behandlungsdauer<br>(Tage) | Klinische Beurteilung  | Mykologische<br>Untersuchung nach<br>der Behandlung<br>(Kultur) |
|----------------------------|------------------|------------|---------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| G.H.                       | 54               | m          | Tinea<br>pedum                        | 54                               | ja                       | Trichoph.<br>Gattung                                                        | 21                         | deutliche<br>Besserung | Trichoph.<br>Gattung                                            |
| V.G.                       | 85               | w          | "                                     | ?                                | nein                     | "                                                                           | 26                         | leichte<br>Besserung   | "                                                               |
| R.B.                       | 21               | m          | "                                     | 2                                | nein                     | "                                                                           | 15                         | "                      | "                                                               |
| W.K.                       | 76               | w          | "                                     | 96                               | ja                       | "                                                                           | 28                         | "                      | "                                                               |
| R.A.                       | 69               | w          | "                                     | 56                               | nein                     | "                                                                           | 14                         | "                      | "                                                               |
| K.R.                       | 73               | w          | "                                     | ?                                | nein                     | "                                                                           | 15                         | keine<br>Besserung     | "                                                               |
| S.F.                       | 67               | m          | "                                     | ?                                | nein                     | "                                                                           | 14                         | keine<br>Besserung     | "                                                               |
| B.T.                       | 50               | m          | "                                     | 180                              | ja                       | "                                                                           | 34                         | leichte<br>Besserung   | "                                                               |
| J.H.                       | 61               | m          | Erosio in-<br>terdigit.<br>blastomyc. | ?                                | nein                     | Hefe                                                                        | 35                         | leichte<br>Besserung   | Hefe                                                            |
| M.E.                       | 54               | m          | "                                     | 36                               | nein                     | Hefe                                                                        | 15                         | leichte<br>Besserung   | Hefe                                                            |
| W.R.                       | 67               | w          | T.pedum                               | ?                                | nein                     | Trichoph.<br>Gattung                                                        | 30                         | Heilung                | kein<br>Wachstum                                                |
| W.K.                       | 78               | m          | "                                     | ?                                | nein                     | "                                                                           | 21                         | "                      | "                                                               |
| K.W.                       | 72               | m          | "                                     | 120                              | ja                       | "                                                                           | 22                         | "                      | "                                                               |
| F.R.                       | 76               | w          | "                                     | ?                                | nein                     | "                                                                           | 15                         | "                      | "                                                               |
| B.H.                       | 43               | m          | "                                     | 180                              | ja                       | "                                                                           | 23                         | "                      | Trichoph.<br>Gattung                                            |
| Ö.F.                       | 42               | m          | "                                     | ?                                | nein                     | "                                                                           | 18                         | deutliche<br>Besserung | "                                                               |
| W.E.                       | 39               | m          | "                                     | 180                              | ja                       | "                                                                           | 37                         | Heilung                | kein<br>Wachstum                                                |
| H.T.                       | 61               | w          | "                                     | 24                               | ja                       | "                                                                           | 15                         | Heilung                | "                                                               |
| B.Z.                       | 27               | m          | Erosio in-<br>terdigit.<br>blastomyc. | 42                               | ja                       | Hefe                                                                        | 23                         | deutliche<br>Besserung | "                                                               |
| H.W.                       | 36               | m          | Tinea<br>pedum                        | 30                               | ja                       | Trichoph.<br>Gattung                                                        | 25                         | leichte<br>Besserung   | Trichoph.<br>Gattung                                            |
| M.R.                       | 56               | m          | "                                     | ?                                | nein                     | "                                                                           | 20                         | "                      | "                                                               |
| F.J.                       | 49               | m          | "                                     | ?                                | nein                     | "                                                                           | 22                         | Heilung                | kein<br>Wachstum                                                |

## Antimykotische Wirksamkeit des Fußbades mit Tannin

| Initialen<br>des Patienten | Alter<br>(Jahre) | Geschlecht | Klinische<br>Diagnose                 | Dauer der Erkrankung<br>(Monate) | Vorbehandlung<br>ja-nein | Mykologische<br>Untersuchung vor<br>der Behandlung<br>(Kultur und Präparat) | Behandlungsdauer<br>(Tage) | Klinische Beurteilung  | Mykologische<br>Untersuchung nach<br>der Behandlung<br>(Kultur) |
|----------------------------|------------------|------------|---------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| G.H.                       | 54               | m          | Tinea<br>pedum                        | 54                               | ja                       | Trichoph.<br>Gattung                                                        | 21                         | Heilung                | kein<br>Wachstum                                                |
| V.G.                       | 85               | w          | "                                     | ?                                | nein                     | "                                                                           | 26                         | "                      | Trichoph.<br>Gattung                                            |
| R.B.                       | 21               | m          | "                                     | 2                                | nein                     | "                                                                           | 15                         | "                      | "                                                               |
| W.K.                       | 76               | w          | "                                     | 96                               | ja                       | "                                                                           | 28                         | leichte<br>Besserung   | "                                                               |
| R.A.                       | 69               | w          | "                                     | 56                               | nein                     | "                                                                           | 14                         | deutliche<br>Besserung | Trichoph.<br>Gattung                                            |
| K.R.                       | 73               | w          | "                                     | ?                                | nein                     | "                                                                           | 15                         | "                      | "                                                               |
| S.F.                       | 67               | m          | "                                     | ?                                | nein                     | "                                                                           | 14                         | Heilung                | kein<br>Wachstum                                                |
| B.T.                       | 50               | m          | "                                     | 180                              | ja                       | "                                                                           | 34                         | "                      | "                                                               |
| J.H.                       | 61               | m          | Erosio in-<br>terdigit.<br>blastomyc. | ?                                | nein                     | Hefe                                                                        | 35                         | deutliche<br>Besserung | Hefe                                                            |
| M.E.                       | 54               | m          | "                                     | 36                               | nein                     | Hefe                                                                        | 15                         | leichte<br>Besserung   | Hefe                                                            |
| W.R.                       | 67               | w          | Tinea<br>pedum                        | ?                                | nein                     | Trichoph.<br>Gattung                                                        | 30                         | Heilung                | kein<br>Wachstum                                                |
| W.K.                       | 78               | m          | "                                     | ?                                | nein                     | "                                                                           | 21                         | "                      | "                                                               |
| K.W.                       | 72               | m          | "                                     | 120                              | ja                       | "                                                                           | 22                         | "                      | "                                                               |
| F.R.                       | 76               | w          | "                                     | ?                                | nein                     | "                                                                           | 15                         | deutliche<br>Besserung | "                                                               |
| B.H.                       | 43               | m          | "                                     | 180                              | ja                       | "                                                                           | 23                         | Heilung                | "                                                               |
| Ö.F.                       | 42               | m          | "                                     | ?                                | nein                     | "                                                                           | 18                         | "                      | "                                                               |
| W.E.                       | 39               | m          | "                                     | 180                              | ja                       | "                                                                           | 37                         | "                      | "                                                               |
| H.T.                       | 61               | w          | "                                     | 24                               | ja                       | "                                                                           | 15                         | "                      | "                                                               |
| R.A.                       | 63               | m          | "                                     | 120                              | ja                       | "                                                                           | 22                         | "                      | "                                                               |
| S.J.                       | 39               | m          | Erosio in-<br>terdigit.<br>blastomyc. | ?                                | nein                     | Hefe                                                                        | 23                         | "                      | "                                                               |
| I.K.                       | 29               | w          | Tinea<br>pedum                        | 30                               | nein                     | Trichoph.<br>Gattung<br>und Hefe                                            | 28                         | deutliche<br>Besserung | Hefe                                                            |

Antimykotische Wirksamkeit der klassischen, antimykotischen Behandlung

| Initialen<br>des Patienten           | Alter<br>(Jahre) | Geschlecht | Klinische<br>Diagnose                 | Dauer der Erkrankung<br>(Monate) | Vorbehandlung<br>ja-nein | Mykologische<br>Untersuchung vor<br>der Behandlung<br>(Kultur und Präparat) | Behandlungsdauer<br>(Tage) | Klinische Beurteilung  | Mykologische<br>Untersuchung nach<br>der Behandlung<br>(Kultur) |
|--------------------------------------|------------------|------------|---------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Solutio Castellani</b>            |                  |            |                                       |                                  |                          |                                                                             |                            |                        |                                                                 |
| R.M.                                 | 70               | w          | Tinea<br>pedum                        | 42                               | ja                       | Trichoph.<br>Gattung                                                        | 21                         | deutliche<br>Besserung | Trichoph.<br>Gattung                                            |
| E.F.                                 | 65               | w          | "                                     | ?                                | nein                     | "                                                                           | 22                         | Heilung                | kein<br>Wachstum                                                |
| G.A.                                 | 25               | m          | "                                     | ?                                | nein                     | "                                                                           | 22                         | "                      | "                                                               |
| T.M.                                 | 68               | m          | "                                     | ?                                | nein                     | "                                                                           | 55                         | "                      | "                                                               |
| S.W.                                 | 43               | m          | "                                     | 6                                | ja                       | "                                                                           | 14                         | "                      | "                                                               |
| A.A.                                 | 19               | w          | "                                     | ?                                | ja                       | "                                                                           | 17                         | deutliche<br>Besserung | Trichoph.<br>Gattung                                            |
| M.M.                                 | 73               | w          | "                                     | ?                                | nein                     | "                                                                           | 28                         | Heilung                | kein<br>Wachstum                                                |
| W.W.                                 | 75               | w          | Erosio in-<br>terdigit.<br>blastomyc. | 240                              | ja                       | Hefe                                                                        | 31                         | Heilung                | "                                                               |
| S.O.                                 | 73               | m          | "                                     | ?                                | nein                     | Hefe                                                                        | 26                         | deutliche<br>Besserung | Hefe                                                            |
| W.K.                                 | 25               | m          | Tinea<br>pedum                        | ?                                | nein                     | Hefe und<br>T.Gattung                                                       | 22                         | "                      | Hefe                                                            |
| <b>Miconazol</b>                     |                  |            |                                       |                                  |                          |                                                                             |                            |                        |                                                                 |
| L.H.                                 | 39               | m          | T.inguina-<br>lis                     | ?                                | nein                     | Epid.<br>flocc.                                                             | 26                         | Heilung                | kein<br>Wachstum                                                |
| L.E.                                 | 42               | w          | Tinea<br>pedum                        | 36                               | ja                       | Trichoph.<br>Gattung                                                        | 21                         | deutliche<br>Besserung | "                                                               |
| B.H.                                 | 45               | m          | "                                     | ?                                | nein                     | "                                                                           | 30                         | "                      | Trichoph.<br>Gattung                                            |
| R.H.                                 | 45               | m          | T.inguina-<br>lis                     | 3                                | nein                     | Epid.<br>flocc.                                                             | 23                         | Heilung                | kein<br>Wachstum                                                |
| B.H.                                 | 37               | m          | T.manuum                              | 3                                | nein                     | Trichoph.<br>Gattung                                                        | 20                         | Heilung                | "                                                               |
| B.K.                                 | 50               | m          | Tinea<br>pedum                        | 1                                | ja                       | "                                                                           | 22                         | Heilung                | "                                                               |
| K.J.                                 | 46               | m          | T.manuum                              | 3                                | ja                       | "                                                                           | 21                         | Heilung                | "                                                               |
| <b>Ciclopiroxolamin</b>              |                  |            |                                       |                                  |                          |                                                                             |                            |                        |                                                                 |
| J.K.                                 | 41               | w          | T.manuum                              | 2                                | nein                     | Trichoph.<br>Gattung                                                        | 22                         | leichte<br>Besserung   | Trichoph.<br>Gattung                                            |
| <b>0.25% Gentiana-Violett-Lösung</b> |                  |            |                                       |                                  |                          |                                                                             |                            |                        |                                                                 |
| A.A.                                 | 19               | w          | Tinea<br>pedum                        | ?                                | nein                     | Trichoph.<br>Gattung                                                        | 17                         | deutliche<br>Besserung | Trichoph.<br>Gattung                                            |
| S.J.                                 | 73               | m          | Erosio in-<br>terdigit.<br>blastomyc. | 180                              | ja                       | Hefe                                                                        | 30                         | Heilung                | kein<br>Wachstum                                                |

### 2.2.2.1. Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse

| Art d. Behandlung<br>Zahl d. Patienten<br>Durchschn. Alter<br>(Jahre)<br>Geschlecht | klass. Behandlung<br>21<br>48 (19-75)<br>m = 13 w = 8                                                             | Fußbad mit Tannin<br>21<br>58 (21-85)<br>m = 12 w = 9                               | Fußbad ohne Zusätze<br>22<br>57 (21-85)<br>m = 15 w = 7                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klinische Diagnose - Zahl der Patienten                                             | Tinea pedum 12<br>Erosio interdigitalis blastomycetica 4                                                          | Tinea pedum 18<br>Erosio interdigitalis blastomycetica 3                            | Tinea pedum 19<br>Erosio interdigitalis blastomycetica 3                                              |
| Durchschn. Dauer der Erkrankung (Monate)                                            | 57 (1-240)                                                                                                        | 89 (2-180)                                                                          | 83 (2-180)                                                                                            |
| Vorbehandlung                                                                       | ja: 9<br>nein: 12                                                                                                 | ja: 8<br>nein: 13                                                                   | ja: 9<br>nein: 13                                                                                     |
| Mykologische Untersuchung vor der Behandlung (Kultur und Präparat)                  | Trichophyton Gattung 14<br>Hefe 4<br>Epidermophyton floccosum 2<br>Mischinfektion Trichophyton Gattung und Hefe 1 | Trichophyton Gattung 17<br>Hefe 3<br>Mischinfektion Trichophyton Gattung und Hefe 1 | Trichophyton Gattung 19<br>Hefe 3                                                                     |
| Durchschn. Behandlungsdauer (Tage)                                                  | 24 (14-55)                                                                                                        | 22 (14-37)                                                                          | 22 (14-37)                                                                                            |
| Klinische Beurteilung                                                               | Heilung 13 (62%)<br>deutliche Besserung 7 (33%)<br>leichte Besserung 1 (5%)                                       | Heilung 14 (66%)<br>deutliche Besserung 5 (24%)<br>leichte Besserung 2 (10%)        | Heilung 8 (36%)<br>deutliche Besserung 3 (14%)<br>leichte Besserung 9 (41%)<br>keine Besserung 2 (9%) |
| Mykologische Untersuchung nach der Behandlung (Kultur)                              | kein Wachstum 14 (66%)<br>Trichophyton Gattung 5<br>Hefe 2<br>34%                                                 | kein Wachstum 13 (62%)<br>Trichophyton Gattung 5<br>Hefe 3<br>38%                   | kein Wachstum 8 (36%)<br>Trichophyton Gattung 12<br>Hefe 2<br>64%                                     |

### 3. Diskussion

Tannin zeigt sowohl in-vitro als in-vivo eine echte antimykotische Wirkung.

Die antimykotische Wirkung des Tannins gegenüber humanpathogenen Pilzen kann aus den vorgenannten Tabellen (S. 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) entnommen werden. Als tanninempfindlichster Pilz erwies sich *Epidermophyton floccosum*, für den die MHK 24 µg Tannin/ml betrug. Dem obengenannten Pilz folgten *Trichophyton rubrum* und *Microsporum canis*, für die die MHK 781 µg/ml war.

Die obenangeführten Mengen von Tannin verursachten keine nennenswerten pH-Verschiebungen im Medium. Die echte antimykotische Wirkung des Tannins gegenüber *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton rubrum* und *Microsporum canis* steht somit fest.

Für *Trichophyton mentagrophytes* lag die MHK bei 3125 µg Tannin/ml. Diese Tanninkonzentration hat einen pH-Wert von 5,0. In der Kontrolle wurde ein fast ungehemmtes Wachstum von *Trichophyton mentagrophytes* bei pH 5,0 beobachtet. Auch in diesem Fall handelt es sich also um eine echte antimykotische Wirkung des Tannins.

Für *Scopulariopsis brevicaulis* lag die MHK bei 6250 µg Tannin/ml. Der pH-Wert der o.g. Tanninkonzentration betrug 4,7. In der Kontrolle wuchs *Scopulariopsis brevicaulis* auf Nährböden, deren pH-Wert 4,7 war. Diese Tatsachen beweisen, daß Tannin auch für *Scopulariopsis brevicaulis* eine echte antimykotische Wirkung aufweist.

Die Hefepilze *Candida albicans* und *Candida parapsilosis* sind fast tanninunempfindlich. Sie wuchsen bei allen untersuchten Tanninkonzentrationen, im Vergleich zu entsprechenden Kontrollen jedoch etwas langsamer.

Zu Vergleichszwecken werden die MHK-Werte der gebräuchlichen Pharmaka aufgeführt.

### Undecylensäure

Die MHK für die verschiedenen Dermatophyten liegt zwischen 0,1 µg/ml und 100 µg/ml.

Loebenberg et al. (31) haben in ihren Untersuchungen eine MHK von 7,5 - 8,5 µg/ml für Dermatophyten nachgewiesen.

Male berichtete (33), daß die mittlere MHK für Dermatophyten zwischen 0,2 - 20 µg/ml läge.

Die unterschiedlichen MHK beruhen vermutlich auf verschiedenen Untersuchungsmethoden (verschiedene Nährböden, Lösungsmittel, Inoculationsmengen).

### Tolnaftat

Die MHK des Tolnaftats für Dermatophyten beträgt 0,1 - 2 µg/ml (31, 33, 60).

### Econazol

Drouhet und Dupont (11) wiesen eine MHK für *Candida albicans* von 0,04 - 0,36 µg/ml auf synthetischem Nährboden und 0,04 - 3,12 µg/ml auf Casitonnährboden nach.

Bei den Untersuchungen von Dorn et al. (10) wurde eine MHK von 10 - 50 µg/ml für Dermatophyten, eine MHK von 50 - 500 µg/ml für Hefe und eine MHK von 500 µg/ml für *Scopulariopsis brevicaulis* gefunden.

### Miconazol

Male (33) berichtete, daß die mittlere MHK von Miconazol für Dermatophyten 0,5 - 1,0 µg/ml, für Sproßpilze 01, - 2 µg/ml, für Schimmelpilze 0,5 - 10 µg/ml betragen.

Bei den Untersuchungen von Fredriksson (12) lag die MHK für Dermatophyten bei 0,4 - 3,0 µg/ml, für Hefepilze bei 0,4 - 12,5 µg/ml.

Costa et al. (8) stellten eine MHK für Dermatophyten von 0,13 - 9,0 µg/ml, für *Candida albicans* von 1,96 - 3,90 µg/ml fest.

Drouhet und Dupont (11) fanden eine MHK für *Candida albicans* von 0,04 - 6,25 µg/ml.

In den Untersuchungen von Shadomy S. et al. war die MHK für *Candida albicans* größer als 16 µg/ml, für *Candida species* lag die MHK bei 4 µg/ml (50).

Wahab et al. (60) wiesen eine MHK für *Trichophyton mentagrophytes* von 100 µg/ml nach.

### Clotrimazol

Nach Male (33) liegt die MHK von Clotrimazol für Dermatophyten bei 0,1 - 2 µg/ml, für Hefepilze bei 0,02 - 4 µg/ml.

In den Untersuchungen von Wahab et al. (60) wurde eine MHK für *Trichophyton mentagrophytes* von 10 µg/ml nachgewiesen.

### Pimaricin

Die MHK von Pimaricin für Sproßpilze beträgt nach Male (33) 3 - 10 µg/ml. Kobayashi und Medoff (26) stellten eine MHK für *Candida albicans* von 5 µg/ml fest.

### Nystatin

Die MHK von Nystatin für Hefepilze liegt nach Male (33) bei 1 - 3 µg/ml. Kobayashi und Medoff (26) beobachteten eine mittlere MHK für *Candida albicans* von 3 µg/ml.

### Tioconazol

Nach Fredriksson liegt die MHK des Tioconazols für Dermatophyten bei 0,1 - 0,7 µg/ml, für Hefepilze bei 0,1 - 3,0 µg/ml (12).

### Ciclopiroxolamin

In den Untersuchungen von Jue, Dawsen und Brodgen (24) lag die MHK für Dermatophyten und Hefe bei 4 µg/ml.

### 5-Fluorocytosin

Nach Male (33) liegt die MHK für Sproßpilze bei 0,1 - 1 µg/ml. Shadomy S. und Espinel-Ingroff (49) fanden eine unterschiedliche MHK für Hefepilze: Bei den empfindlichsten lag die MHK bei 0,1 µg/ml, bei den resistenten war die MHK größer als 100 µg/ml.

Drouphet und Dupont (11) berichteten, daß die MHK für *Candida albicans* auf synthetischem Nährboden zwischen 0,04 - 3,12 µg/ml läge, einige Stämme wuchsen jedoch erst bei Konzentrationen von 100 µg/ml nicht mehr.

Boyer schrieb, die mittlere MHK für *Trichosporon* Spezies läge bei 0,6 - 12 µg/ml (5).

Nach Hermans und Keys (18) ist die mittlere MHK für *Candida albicans* 14,2 µg/ml (6,46 µg/ml - 129,1 µg/ml).

#### Amphotericin B

Die MHK für Hefepilze liegt nach Boyer (5) bei 0,3 - 1,0 µg/ml, nach Male (33) bei 0,1 - 0,5 µg/ml, nach Shadomy S. und Espinel-Ingroff (49) bei 0,05 - 3,13 µg/ml.

Für *Candida albicans* haben Drouhet und Dupont (11) auf synthetischem Nährboden eine MHK von 0,04 - 0,36 µg/ml, Kobayashi und Medoff (26) eine MHK von 0,5 µg/ml gefunden.

Male (33) berichtete, daß die MHK für Schimmelpilze 0,3 - 10 µg/ml betrüge.

#### Griseofulvin

Die mittlere MHK für Dermatophyten lag nach Male (33) bei 0,1 - 5,0 µg/ml, nach Kobayashi und Medoff (26) bei 0,14 - 0,6 µg/ml, nach Artis et al. (1) bei 1,0 µg/ml.

Die MHK für *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton rubrum* und *Microsporum canis* sind niedrig und dadurch aussichtsreich auf gute therapeutische Ergebnisse.

Für *Trichophyton mentagrophytes* ist die MHK relativ hoch, so daß eine befriedigende und erfolgreiche Behandlung der Tinea durch *Trichophyton mentagrophytes* mit tanninhaltigen Externa wahrscheinlich nicht gewährleistet werden kann.

Der hohe MHK-Wert für *Scopulariopsis brevicaulis* und die fast fehlende Tanninempfindlichkeit der Sproßpilze ist bei der Behandlung der Hefemykosen und Mykosen durch *Scopulariopsis brevicaulis* mit Gerbsäure nicht erfolgversprechend.

Stellt man diesem in-vitro-Test die Ergebnisse der in-vivo-Studie an die Seite, so ergab sich bei der Behandlung der Tinea mit tanninhaltigen Externa eine klinische Heilungsrate von 66%. Bei Behandlung mit *Solutio Castellani*, *Miconazol*, *Ciclopiroxolamin* und 0,25% *Gentiana-Violett-Lösung* (sogenannte klassische antimykotische Behandlung) lag die klinische Heilung bei 62%. Eine deutliche klinische Besserung wurde bei 24% der mit tanninhaltigen Externa behandelten Patienten, bei 33% der mit sogenannten klassischen Antimykotika behandelten Patienten beobachtet.

Es ist in beiden Gruppen keine Verschlechterung eingetreten, lediglich bei einem Patienten mußten die tanninhaltigen Bäder wegen verstärkten Juckreizes abgesetzt werden. Die Ergebnisse der mykologischen Untersuchung beweisen, daß die mykologisch nachgewiesene Heilung der Patienten, die mit Tanninbädern behandelt wurden, 62% betrug. Bei 38% der Patienten war der Pilz trotz der Behandlung immer noch nachweisbar.

In der Gruppe, die mit den sog. klassischen Antimykotika behandelt wurde, war die mykologisch nachgewiesene Heilungsrate 66%. Bei 34 % der Patienten war der Pilz immer noch feststellbar.

Interessant fällt der Vergleich mit den handelsüblichen Antimykotika aus.

Als geheilt gelten Patienten, die klinisch erscheinungsfrei sind und bei denen mykologisch kein Pilz nachgewiesen wurde.

#### Tolnaftat

Ongley (39) erzielte eine Heilung bei 75% der Patienten mit Dermatomykose.

Loebenberg et al. (31) berichteten über eine 100% Heilung einer Tinea durch Trichophyton mentagrophytes bei Meer-schweinchen.

Nach Landau (29) wurde eine Heilung der Tinea pedum in 60 - 90% erreicht.

In der Behandlung der Mykosen durch Dermatophyten konnte Male (32) eine Heilung bei 19 von 27 Patienten erzielen (70%).

Tschen et al. (59) bezeichneten den therapeutischen Erfolg bei 20% der Patienten als sehr gut, bei 50% als gut.

Fuerst et al. (13) erreichten nach 4-wöchiger Behandlung eine mykologisch nachgewiesene Heilung bei 46,9% der Patienten im Nativpräparat und bei 80,7% in der Kultur.

### Undecylensäure

Nach Landau (29) wurde durchschnittlich eine Heilung der Tinea pedum in 60 - 90% erzielt.

Loebenberg et al. (31) erreichten eine kulturell nachgewiesene Heilung bei 33% der mit Trichophyton mentagrophytes infizierten Meerschweinchen, die über 15 Tage mit 10% Kalziumundecylenat-haltigem Puder behandelt wurden.

Tschen et al. (59) bezeichneten den therapeutischen Erfolg in der Behandlung der Tinea pedum bei 47% der Patienten als sehr gut, bei 43% als gut.

Fuerst et al. (13) erreichten eine kulturell nachgewiesene Heilung bei 84,2%, eine mikroskopisch nachgewiesene Heilung bei 65,8% der Patienten mit Tinea pedum.

### Econazol

O' Neill East et al. (38) berichteten über eine Heilung bei 74,3% der Patienten.

Nach den Untersuchungen von Dorn et al. (10) wurde bei der Behandlung der Dermatomykosen eine klinische Heilung in 91-100%, eine mikroskopische (Nativpräperat) in 87,3%, eine kulturelle in 73% erreicht.

Lestienne et al. (30) erzielten in der Behandlung der Tinea pedum eine Heilung von 79%.

### Clotrimazol

Die Ergebnisse der multizentrischen Studie mit Clotrimazol (24) zeigten, daß die mittlere mykologische Heilungsrate der Hefemykosen 90% beträgt (50% - 100%).

Die klinische Heilung wurde in 57,9% - 82,6% der Fälle erreicht. Bei der Behandlung der Mykosen durch Dermatophyten lag die klinische Heilungsrate bei 69,6%.

Zaun und Luszpinski (63) berichteten, daß die mykologische Heilung in der Behandlung der Dermatomykosen bei 84% liegt.

Bei den Untersuchungen von O'Neill East et al. (38) wurde eine mykologische und klinische Heilungsrate von 67,7% erzielt.

Male (32) stellte eine Heilung der Mykosen durch Dermatophyten bei 21 von 27 Patienten fest (77%).

Nach Zaias et al. (62) liegt die Heilung bei der Behandlung der Tinea pedum vom plantar-hyperkeratotischen Typ bei 68%, dagegen bei intertriginösem Typ bei 46%.

### Miconazol

Fredriksson (12) sowie O'Neill East et al. (38) erreichten eine Heilung in der Behandlung der Dermatomykosen in 63% der Fälle.

Gip und Forstström (14) berichteten, daß die klinische Heilungsrate bei 70% lag, dagegen die mykologische Heilungsrate 80% (Nativpräparat) bzw. 100% (Kultur) betrug.

Ongley (39) stellte eine Heilung bei 95% der Patienten mit Tinea pedum fest.

Bei der Behandlung der vaginalen Candidose lag die Heilungsrate nach Thiery et al. (58) bei 98%.

Heszler (19) erreichte eine Heilung bei der Behandlung der Dermatomykosen durch Dermatophyten in 83,6%, bei der Behandlung der Mykosen durch Hefepilze in 42,4%.

Nach Botter (4) wurde eine 100%ige Heilung der Dermatomykosen durch Dermatophyten nach durchschnittlich 4 Wochen, eine 100%ige Heilung der Tinea durch Hefepilze nach durchschnittlich 3 Wochen erreicht.

#### Tioconazol

Ein Heilungsrate von 77% beobachtete Fredriksson (12).

Etwas niedriger lag die Heilungsrate in den Untersuchungen von O'Neill East et al. (38). Bei Behandlung mit 1% Tioconazol wurde eine Heilung von 69% erreicht, bei Behandlung mit 2% Tioconazol lag die Heilungsrate bei 73,9%.

#### Sulconazol

Gip und Forsström (14) erreichten eine klinische Heilung bei 33% der Fälle, die mykologische Heilung lag bei 89,9% (Nativpräparat), bzw. bei 94,4% (Kultur).

### Bifonazol

Die Ergebnisse der multizentrischen Studie mit Bifonazol zeigen, daß eine Heilung in 70 - 100% erreicht wurde (55, 56).

### Naftifin

Eine Heilungsrate von 100% erreichten Klaschka, Gartmann und Weidinger (25) nach 4 Wochen Behandlung der Tinea pedum.

Eine mykologische Heilung von 84% wurde von Zaun und Luszpinski (63) nach 2 Wochen Behandlung beobachtet.

### Ciclopiroxolamin

Die Ergebnisse der multizentrischen Studie mit Ciclopiroxolamin (24) bringen folgende Daten:

Die mykologische Heilung der Mykosen durch Dermatophyten wurde im Schnitt in 85% der Fälle erreicht (50 -100%). Bei Hefemykosen lag die Heilungsrate bei 85 - 100%. Eine klinische Heilung wurde im Falle der Mykosen durch Dermatophyten in 31% - 91,7% der Fälle beobachtet, bei den Hefemykosen lag die klinische Heilungsrate bei 19% - 82,6% (die unterschiedlichen Werte kommen aus verschiedenen Zentren).

Nach Sehgal (48) wurde eine Heilung in 59,5% der Fälle erreicht.

### Griseofulvin

Bei Behandlung der Onychomykose liegt die Heilungsrate 5 Jahre nach Abschluß der Behandlung bei 65% (15).

### Ketokonazol

Die Heilungsrate nach 4wöchiger Behandlung mit Ketokonazol liegt bei Mundcandidose bei 97%, bei Hefebefall der Haut bei 69%, bei Hautbefall durch Dermatophyten bei 45% (41).

Insgesamt ist festzustellen, daß die antimykotische Wirksamkeit der tanninhaltigen Bäder mit der Wirksamkeit der sogenannten klassischen antimykotischen Behandlung durchaus vergleichbar ist.

Wie aus der Literatur ersichtlich ist, ist heutzutage eine mykologisch gesicherte Heilungsrate von 60 - 65 % nicht befriedigend.

Seit der Ära der Imidazolderivate wird meistens eine mykologisch gesicherte Heilung in ca. 80-90% der Fälle erzielt; es wird sogar über Heilungsraten von 100% berichtet. Das Behandlungsversagen bei Imidazolpräparaten wird durch mangelnde Compliance und Aufklärung der Patienten oder Fehlen einer zusätzlichen Medikation (z. B. Keratolytika) erklärt.

Auffallend hoch war die mykologisch gesicherte Heilungsrate in der Placebogruppe (36%). Aus der Literatur sind jedoch ähnliche Ergebnisse in der Behandlung der Tinea mit indifferenten Externa bekannt.

Die niedrigste in der Literatur gefundene Heilungsrate bei Behandlung der Dermatomykosen mit Placebo beträgt 5,3% (38).

Die durchschnittliche Heilung, die bei Behandlung der Dermatomykosen mit einem Placebo erreicht wurde, liegt um 30% (13, 24, 31, 48, 59).

Landau (29) und Ongley (39) berichteten sogar über die klinisch und mykologisch nachgewiesene Heilung bei 50% der Patienten.

Stettendorf (56) hält in einem Diskussionsbeitrag (Internationales Symposium über Bifonazol; Kopenhagen 1984) Heilungsraten von 10 - 40% bei der Behandlung der Tinea mit Placebo als durchaus realistisch. Eine gewisse Rolle bei dem Placebo-Effekt spielt die Spontanheilungsrate, die jedoch nach Cajacob (7) unter 5% liegt.

Nach Klaschka und Gartmann (25) liegt die kulturell nachgewiesene Heilungsrate bei 44%, dagegen war das mikroskopische Nativpräparat nur in 16% der Fälle negativ.

Die hohe Heilungsrate in der Placebogruppe kann durch die reinigende Wirkung der Fußbäder und die Entfernung des infizierten keratotischen Materials durch Reiben beim Abtrocknen der Füße mit einem Tuch erklärt werden.

Außerdem tragen die erhöhte Aufmerksamkeit des Patienten sowie dessen Bewußtsein, die Füße trocken zu halten, zur Heilungsrate in der Placebogruppe sicherlich bei.

Die oben ausgeführten Anmerkungen betreffen ebenso die Gruppe, die mit tanninhaltigen Bädern behandelt wurde. Als zusätzlicher Faktor muß die adstringierende, austrocknende und pH-senkende Wirkung des Tannins berücksichtigt werden.

Die Rolle der Hyperhidrosis, der Waschgewohnheiten der Patienten, der Mazeration der Hornschicht durch Schweiß und

Wärmestauung sowie des Trockenhaltens der Fußhaut, insbesondere der Interdigitalräume in der Prophylaxe, sowohl für Entstehung und Behandlung der *Tinea pedum*, wird von Male (32, 33), Tausch und Böhme (57), Rider (43), Nolting (37), Singh (51), Götz (16), Quadripur (42) und Seeliger (47) unterstrichen.

Meinhof (34) stellt fest: "Mazerative Hautveränderungen bei einer *Tinea pedum* können bereits allein durch die Anwendung austrocknender Grundlagen wie Schüttelmixturen, harter Pasten oder Puder zur Abheilung gebracht werden. Pilze, die von der Feuchtigkeit des umgebenden Milieus sehr abhängig sind, werden durch die Austrocknung so geschädigt, daß sie zugrundegehen. Das ist besonders von Hefepilzen wie *Candida albicans* bekannt. Die Dermatophyten als die eigentlichen Erreger der *Tinea pedum* sind gegen Austrocknung sehr viel unempfindlicher."

In experimentellen Untersuchungen von Rosenthal und Baer (45) zeigte sich, daß Versuchspersonen unter gewissen Bedingungen die Füße in Pilzkulturen baden konnten, ohne daß klinische Veränderungen folgten. Wohl besiedelten die Pilze eine Zeit lang die Haut, schwanden aber dann. Eine Mykose im klinischen Sinne entwickelte sich erst, wenn die Haut zusätzlich durch Mazeration und Okklusion geschädigt wurde.

Die echten antimykotischen Eigenschaften der Gerbsäure können nicht nur durch pH-Verschiebung, austrocknende und gerbende Wirkungen erklärt werden. Möglicherweise kommt es zur direkten Wirkung des Tannins auf die Pilzproteine. Der genaue Wirkungsmechanismus ist im Detail nicht bekannt. Andererseits ist die antimikrobielle Wirkung des Tannins hinreichend beschrieben worden.

Konishi und Hotta berichteten 1979 und 1980 über Inaktivierung des Chikungunya Virus (CHIKV) durch Tannin. Die Infektiosität und Hämaagglutinationsaktivität von CHIKV wurden unter der Tanninbehandlung reduziert (27,28).

1980 beschrieben Jablonski und Polz die Hemmung der Virusreplikation vom Echo-9-Virus in einer Zellkultur mit Zusatz von Tannin. Die Verhinderung der Virusadsorption und Penetration in die Zellen durch Veränderung der Eiweißstruktur der Zellen und des Virus wird als Mechanismus hierfür vermutet (21).

1974 berichtete Smith über die Hemmung der Vermehrung von Proteus Species und anderen grampositiven Kokken (Mikrokokkus, Sarcina, Staphylokokkus) auf Nährboden mit Zusatz von 0,02% Tannin. Die Hemmung soll vermutlich durch Bindung von Tannin an die äußeren Membranen der Bakterien zustandekommen (52).

1979 beschrieben John und Mukundan eine Wachstumsinhibition von Vaccinia-Virus, Herpes simplex-Virus, Coxsackie-Virus Typ 6, Reovirus Typ 1 und Echo-Virus Typ 9 in Zellkulturen mit 0,1% Tannin-Konzentration. Verantwortlich dafür sollen Denaturation oder Präzipitation der Virusproteine durch Tannin sein (23).

Sanders und Mixon berichteten 1978 über den Zusammenhang zwischen Tanningehalt in Erdnußschalen und prozentualer Besiedlung von Aspergillus parasiticus (signifikante Korrelation). Darüber hinaus fanden sie in vitro eine Wachstums-  
hemmung des Aspergillus parasiticus durch Tannin. Bei einer Tanninkonzentration im Nährboden von 2,5% betrug die Wachstums-  
hemmung 64%, bei einer Konzentration von 20% war die Wachstums-  
hemmung 96% (46).

1975 beobachteten Jacob und Pignal ein verspätetes Wachstum des Sproßpilzes *Pichia pseudopolymorpha* auf tanninhaltigem Nährboden sowie Wachstumshemmungen der folgenden Hefepilze: *Pichia adzetii*, *Debaryomyces hansenii* und *Pichia monospora* bei 2% bzw. 3% Tanninkonzentration (22).

Insgesamt ist festzustellen, daß Tannin in vitro eine echte antimykotische Wirkung aufweist, insbesondere gegenüber *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton rubrum* und *Microsporum canis*.

Der Mechanismus beruht möglicherweise ähnlich wie bei anderen Mikroorganismen auf Präzipitation und Denaturation der Pilzproteine.

Die MHK für *Epidermophyton floccosum* lag bei 24 µg/ml, die MHK für *Trichophyton rubrum* und *Microsporum canis* betrug 781 µg/ml.

Für die übrigen getesteten Dermatophyten (*Trichophyton mentagrophytes*) und den pathogenen Schimmelpilz *Scopulariopsis brevicaulis* fand sich eine MHK von 3125 µg/ml, bzw. 6250 µg/ml auf.

Es sei noch darauf verwiesen, daß die Tanninkonzentration im Fußbad ca. 166 µg/ml betrug.

Die Hefepilze (*Candida albicans* und *Candida parapsilosis*) zeigten keine Wachstumshemmung, lediglich ein leicht verlangsamtes Wachstum bei den höchsten getesteten Tanninkonzentrationen. Die MHK der Gerbsäure für die untersuchten häufigsten Erreger der Dermatomykosen liegt jedoch deutlich höher als die MHK der gebräuchlichen, im Handel befindlichen Antimykotika.

Die meisten Imidazolderivate weisen eine MHK auf, die unter 10 µg/ml liegt.

Nach Artis et al. (1) wurden Dermatophyten, die erst bei Griseofulvin-Konzentrationen von mehr als 100 µg/ml Nährboden nicht mehr wuchsen, als resistent bezeichnet.

In-vivo wurde eine mykologisch gesicherte Heilung in der Behandlung der Dermatomykosen mit Tanninbädern bei über 60% erreicht. Zu diesem Erfolg haben die echte antimykotische Wirkung des Tannins, sowie andere Faktoren, wie: austrocknende und adstringierende Eigenschaften der Gerbsäure, reinigende Wirkung der Fußbäder, erhöhte Aufmerksamkeit des Patienten sowie dessen Bewußtsein, die Füße trocken zu halten und die Entfernung des infizierten keratotischen Materials von den Interdigitalräumen, beigetragen. Die sogenannte klassische antimykotische Behandlung erbrachte eine Heilung bei ca. 65% der Patienten.

Für uns war es überraschend, daß mit der vorliegenden Studie eine mit den modernen Antimykotika vergleichbare Wirkung des Tannins nachgewiesen werden konnte. Dabei ist es wert hervorzuheben, daß als "klassische Antimykotika" hauptsächlich Farbstoffe dienten, deren Wirkung sicherlich schwächer ist als die der modernen Antimykotika.

Heutzutage wird eine durchschnittliche Heilungsrate der Dermatomykosen mit modernen Pilzpräparaten von 80 - 100% erreicht.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß Tannin zwar den modernen Antimykotika unterlegen ist, jedoch billig, nicht toxisch und offenbar nicht allergisierend ist. Insofern kommt Gerbsäure zumindest in der Nachbehandlung und in der Prophylaxe der Pilzerkrankungen sicherlich eine Bedeutung zu. Der kostendämpfende Faktor darf auch nicht unterschätzt werden.

### 3.1. Schlußfolgerungen

Aus diesen Ergebnissen können nachstehende Schlußfolgerungen gezogen werden:

1. Tannin ist eine aus natürlichen Stoffen gewonnene, offenbar nicht sensibilisierende, antimykotisch wirkende Substanz.

Durch ihre adstringierende Eigenschaften beseitigt sie zusätzlich Hyperhidrose und Mazeration in den Zehenzwischenräumen und führt dadurch zur Zerstörung der ökologischen Nische der Pilze.

2. Fadenpilze erwiesen sich als am meisten tanninempfindlich, die MHK reichten von 24 µg/ml bis 3125 µg/ml. Nur für den Schimmelpilz *Scopulariopsis brevicaulis* fand sich eine MHK von 6250 µg/ml.

Hefepilze wuchsen bei allen getesteten Tanninkonzentrationen.

3. Die antimykotische Wirksamkeit der Tanninbäder kann durchaus mit der Effektivität der sogenannten klassischen Antimykotika verglichen werden.

Die klinische und kulturell bestätigte Heilung wurde in beiden Gruppen bei über 60% der Patienten erreicht.

4. Rein hygienische Maßnahmen, wie tägliches Waschen der Füße und sorgsames Abtrocknen der Zehenzwischenräume sind sehr wichtige und oft unterschätzte Maßnahmen in der Behandlung von Fußpilzerkrankungen.

Das belegt unsere Placebogruppe, bei der einmal täglich Fußbäder mit neutralem Badezusatz durchgeführt wurden.

Hier wurde eine klinische und mykologisch gesicherte Heilung bei 36% der Patienten erreicht.

5. Tannin zeigt in vitro eine antimykotische Wirkung, die nicht auf die pH-Verschiebung zurückzuführen ist.

Der Wirkungsmechanismus ist nicht bekannt, möglicherweise kommt es unter Wirkung von Tannin zur Präzipitation und Denaturierung der Pilzproteine.

#### 4. Zusammenfassung

Ziel und Überlegung dieser Arbeit waren Milieuveränderung (Austrocknung, pH-Senkung) und Stabilisierung der Epidermis durch Adstringtion auf das Pilzwachstum zu beeinflussen.

Zur Überprüfung dieser Hypothese verwendeten wir Tannin, das diese obengenannten Anforderungen, nämlich Austrocknung, pH-Senkung und adstringierende Wirkung bei äußerlicher Anwendung erfüllt. Tannin zeigt einen antimykotischen Effekt, der in-vitro und in-vivo untersucht wurde. In der in-vitro-Studie wurden durch Verdünnungsreihen die minimalen Hemmkonzentrationen des Tannins für die häufigsten Erreger der Dermatomykosen bestimmt.

Als Kontrolle dienten Nährböden mit und ohne Zusätze von HCl, da Tanninlösungen pH-Verschiebungen ins saure Milieu verursachen.

Die MHK für Fadenpilze lagen zwischen 24 g/ml und 3125 g/ml, für den Schimmelpilz *Scopulariopsis brevicaulis* bei 6250 g/ml.

Hefepilze konnten sich dagegen bei allen untersuchten Tanninkonzentrationen vermehren.

An der in-vivo-Studie nahmen 46 Patienten teil. 21 Patienten wurden mit den klassischen Antimykotika behandelt und 25 mit Fußbädern mit und ohne Tannin-Zusätze im Halbseitenversuch.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 24 bzw. 22 Tage.

Eine klinische und kulturell bestätigte Heilung erreichten wir in über 60% der Patienten der Gruppen, die mit klassischen Antimykotika bzw. Tannin-Fußbädern behandelt wurden.

Deutlich schlechtere Ergebnisse fanden sich in der Gruppe, die die neutralen Fußbäder erhielt. Die klinische und kulturelle Heilung lag dort bei nur 36%.

Somit erwies sich das Tannin als ein in der antimykotischen Therapie brauchbares, jedoch billiges und nicht sensibilisierendes sowie in der Anwendung einfaches Präparat.

Literaturverzeichnis

1. Artis, W.M., Odle, B.M., Jones, H.E.: Griseofulvin-Resistant Dermatophytosis Correlates with in Vitro Resistance.  
Arch. Dermatol. 117 (1981), 16-19
2. Bancroft, F.W., Rogers, Ch.S.: The treatment of cutaneous burns.  
Ann. Surg. 84 (1926), 1-18
3. Beck, Cl.S., Powers, J.H.: Burns treated by tannic acid.  
Ann. Surg. 84 (1926), 19-35
4. Botter, A.A.: Further Experiences with Miconazole Nitrate, a Broad-Spektrum Antimycotic with Antibakterial Activity.  
Mykosen 15 (1972), 179-183
5. Boyer, J.M.: Impregnated Disk Method für Antifungal Antibiotic Testing.  
Antimicrob. Ag. Chemother 9 (1976), 1070-1971
6. Buis, L.J., Hartmann, F.W.: Histopathology of liver following superficial burns.  
Amer. J. Clin. Path. 11 (1941), 275-287
7. Cajacob, A.: Fußmykose - Praktisches und Bewährtes.  
Schweiz. Rundschau Med. 68 (1979), 931-932
8. Costa, A.L., Valenti, A., Loteta, L.E., Midili, S.: Antimycotic activity of Miconazole (R 18134) in vitro and in vivo.  
Mykosen 20 (1977), 431-440

9. Davidson, E.C.: Tannic acid in the treatment of burns.  
Surg. Gynecol. Obstetr. 41 (1925), 202-221
10. Dorn, M., Scherwitz, Chr., Lentze, I., Plewig, G.:  
Econazol-Nitrat, in-vitro-Testung und klinische Prüfung.  
Münch. med. Wschr. 117 (1975), 687-692
11. Drouhet, E., Dupont, B.: Antibiogramme des Champignons  
aux Antifongiques.  
Bull. Soc. Franc. Myc. Med 7 (1978), 165-170
12. Fredriksson, T.: Treatment of Dermatomycoses with Topical  
Tioconazole and Miconazole.  
Dermatologica 166 Suppl 1 (1983), 14-19
13. Fuerst, J.F., Cox, G.F., Weaver, S.M., Duncan, W.C.:  
Comparison between Undecylenic Acid and Tolnaftate in  
the Treatment of Tinea Pedis.  
Cutis 25 (1980), 544-546, 549
14. Gip, L., Forsström, S.: A Double-Blind Parallel Study  
of Sulconazole Nitrate 1% Cream Compared with Miconazole  
Nitrate 2% in Dermatohyoses.  
Mykosen 26 (1983), 231-241
15. Götz, H.: Ersetzt Ketokonazol die Behandlung mit Griseofulvin?  
Der Hautarzt 34 (1983), 194-195
16. Götz, H.: Therapeutische Probleme bei der Behandlung der  
Dermatomykosen.  
Mykosen 16 (1973), 1-8
17. Grünholz, G.: Erfahrungen mit Tannolact.  
Kinderärztl. Praxis 20 (1952), 301-303

18. Hermans, P.E., Keys, T.F.: Antifungal Agents Used for Deep Seated Mycotic Infections.  
Mayo Clin. Proc. 58 (1983), 223-231
19. Heszler, E.: Behandlung von Dermatomykosen mit Daktarin Salbe.  
Mykosen 17 (1974), 201-204
20. Holt, R.J.: Progress in Antimycotic Chemotherapy 1945-1980  
Infection 8 Suppl. 3 (1980), 284-287
21. Jablonski, L., Polz, M.: Effect of tannin, saponin and guanidine of the replication of Echo 9 Virus and its mutants (pol).  
Med. Dosw. Microbiol. 32 (1980), 121-125
22. Jacob, F.H., Pignal, M.-C.: Interactions levures-tannins. II. Etude en milieu tannant du quelque levures hydrolysant l'acide tannique.  
Mycopathologia 57 (1975), 139-148
23. John, T.J., Mukundan, P.: Virus inhibition by tea, caffeine and tannic acid.  
Indian J. Med. Res. 69 (1979), 542-545
24. Jue, S.G. Dawson, G.W., Brogden, R.N.: Ciclopiroxolamine 1% Cream. A Preliminary Review of its Antimicrobial Activity and Therapeutic Use.  
Drugs 29 (1985), 330-341
25. Klaschka, F., Gartmann, H., Weidinger, G.: Antimykotikum Naftifin. Placebo-kontrollierter Therapievergleich bei Tinea pedum.  
Z. Hautkr. 59 (1983), 1218-1225

26. Kobayashi, G.S., Medoff, G.: Antifungal agents: Recent Developments.  
Annu. Rev. Microbiol. 31 (1977), 291-308
27. Konishi, E., Hotta, S.: Effects of Tannic acid and Its Related Compounds upon Chikungunya Virus.  
Microbiol. Immunol. 23 (1979), 659-667
28. Konishi, E., Hotta, S.: On the mechanism of inactivation of Chikungunya Virus by Tannic acid.  
Microbiol. Immunol. 24 (1980), 847-859
29. Landau, J.W.: Commentary: Undecylenic Acid and Fungous Infections.  
Arch. Dermatol. 119 (1983), 351-353
30. Lestienne, M.Ch., Chemali, R., Tennstedt, D., Vandaele, R., Lachapelle, J.M., Lapere, Ch.M.: Double Blind Comparison of Econazole Spray Powder and Placebo as Therapy and Prophylaxis of Athlete's Foot.  
Mykosen 25 (1982), 335-340
31. Loebenberg, D., Parmegiani, R., Hanks, M., Waitz, J.A.: Comparative in vitro and in vivo Antifungal Activity of Tolnaftate and Various Undecylenates.  
J. Pharm. Sci. 69, (1980), 739-741
32. Male, O.: A double-blind comparison of clotrimazole and tolnaftate therapy of superficial dermatophytoses.  
Postgrad. Med. J. 50 Suppl. 1 (1974), 75-76
33. Male, O.: Wie behandelt der Dermatologe die Mykosen in der Praxis am zweckmäßigsten?  
Der Hautarzt 29 (1978), 36-39

34. Meinhof, W.: Austrocknende Behandlung der mazerativen Tinea pedum.  
Der Hautarzt 24 (1973), 89-90
35. Meinhof, W.: Ketokonazol - Wende in der antimykotischen Therapie?  
Der Hautarzt 34 (1983), 155-158
36. Millikan, L.E.: Superficial and cutaneous fungal infections, diagnosis and treatment.  
Postgrad. Med. 60 (1976), 52-58
37. Nolting, S.: Zukunftsaspekte der Mykologie.  
Münch. med. Wschr. 120 (1978), 389-390
38. O'Neill East, M., Henderson, J.T., Jevons, S.: Tioconazole in the Treatment of Fungal Infections of the Skin.  
Dermatologica 166 Suppl. 1 (1983), 20-33
39. Ongley, R.C.: Efficacy of topical miconazole treatment of tinea pedis.  
Can Med Assoc J 119 (1978), 353-354
40. Pereiro Migueles, M.: Oberflächliche Mykosen, Ätiologie - Klinisches Bild und Behandlung.  
Münch. med. Wschr. 120 (1978), 391-394
41. Pfaff, G.: Fortschritt in der Behandlung von Pilzinfektionen.  
Med. Klin. (Prax) 77 (1982) 53-58
42. Quadripur, S.A.: Vorbeugende Maßnahmen gegen Pilzinfektionen.  
Der Hautarzt 29 (1978), 40-43

43. Rider, J.C.; Cutaneous fungal infections.  
Compr. Ther. 7 (1981), 26-30
44. Rosenquist, H.: The primary treatment of extensive burns.  
Acta chir. Scand (95) Suppl. 124 (1947), 1-128
45. Rosenthal, S.A., Baer, R.L.: Experiments on the biology of fungous infections of the skin.  
J. Invest. Derm. 47 (1966), 568-576
46. Sanders, T.H., Mixon, A.C.: Effect of peanut tannins of percent seed colonisation and in vitro growth by *Aspergillus parasiticus*.  
Mycopathologia 66 (1979), 169-173
47. Seeliger, H.P.R.: Pilze. In: Otte, H.J., Brandis, H.: Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie, 4. Aufl. Fischer-Verlag Stuttgart (1978), 411-474
48. Sehgal, V.N.: Ciclopirox: A new topical pyrodonium antimycotic agent.  
Br. J. Dermatol. 95 (1976), 83-88
49. Shadomy, S., Espinel-Ingroff, A.: Suspectibility Testing of Antifungal Agents. In: Lenette, E.H., Spaulding, E.M., Truant, J.P.: Manual of Clinical Microbiology, 2. Aufl., Washington D.C. (1974), 569-574
50. Shadomy, S., Paxton, L., Espinel-Ingroff, A., Shadomy, H.J.: In vitro studies with miconazole and miconazole nitrate.  
J. Antimicrob. Chemother. 3 (1977), 147-152

51. Singh, G.: Experimental Trichophyton infection of intact human skin.  
Br. J. Dermatol. 89 (6) (1973), 595-599
52. Smith, D.G.: Inhibition of swarming in Proteus spp. by tannic acid.  
J. appl. Bact. 38 (1975), 29-32
53. Speese, J., Bothe, F.A.: Use of tannic acid in conditions other than burns.  
Surg. Clin. N. Amer. 8 (1928), 915-925
54. Steigleder, G.K.: Reinfektionsprophylaxe von Fußmykosen. Dtsch. Med. Wschr. 99 (1974), 1744
55. Stettendorf, S.: Tolerability and Efficacy of Bifonazole in Dermomycoses.  
Arzneim.-Forsch./Drug. Res. 33 (1983), 750-754
56. Stettendorf, S.: Bifonazole - A Synopsis of Clinical Trials Worldwide.  
Dermatologica 169 Suppl. 1 (1984), 69-76
57. Tausch, I., Böhme, H.: II. Mykosen der Haut und Schleimhaut.  
Dermat. Monatsschr. 162 (1976), 418-422
58. Thiery, M., Mrozowski, B.J., Van Kets, H.: Miconazole: A New Broad-Spektrum Antimycotic in the Treatment of Vaginal Candidosis.  
Mykosen 15 (1972), 35-37
59. Tschen, E.H., Becker, L.E., Ulrich, J.A., Hoge, W.M., Smith, E.B.: Comparison of Over-the Counter Agents for Tinea Pedis.  
Cutis 23 (1979), 696-708

60. Wahab, S., Srivastava, O.P., Singh, N.B., Gupta, S.K.: Comparative in vitro and in vivo Evaluation of Tolciclate, Tolnaftate, Miconazole, Clotrimazole and Undecylenic Acid against Trichophyton mentagrophytes. Indian. J. Exp. Biol. 16 (1978), 1200- 1202
61. Wollesen, J.M.: Gerbsäure-Lapisbehandlung von Verbrennungen. Ugeskr. Laeg. 99 (1937), 405-409
62. Zaias, N., Battistini, F., Gomes-Urcuyo, F., Rojas, R.F., Ricart, R.: Treatment of Tinea Pedis with Griseofulvin and Topical Antifungal Cream. Cutis 22 (1978), 196-199
63. Zaun, H., Luszpinski, P.: Multizentrischer doppelblinder Halbseitenvergleich von Naftifin und Clotrimazol-Creme bei Patienten mit Dermatophytosen and Candidosen. Z. Hautkr. 59 (1983), 1209-1217
64. Zierz, P., Reidenbach, W.: Behandlung nässender Hautkrankheiten mit einem synthetischen Gerbstoff. Der Hautarzt 4 (1953), 429-431.

Herrn Professor Dr. med. B.-R. Balda möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas und für die jederzeit gewährte Unterstützung bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit sehr herzlich danken.

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Kollegen Herrn Dr. med. Dieter Rosenzweig für die Hilfe bei der Durchführung der Arbeit bedanken.



## Lebenslauf

Am 23.03.1955 wurde ich, Katharina Siedlecki, geb. Ordo, als Tochter des Filmregisseurs Leonard Ordo und der Journalistin Maria von Dehn-Ordo, geb. von Dehn, in Warschau/Polen geboren.

Nach meiner Grundschulzeit von 1961-1969 besuchte ich 4 Jahre lang bis zum Abitur das XXXIV Gymnasium in Warschau.

Im Oktober 1973 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Akademie Warschau auf und erhielt dort 1979 die Approbation als Ärztin.

Von 1979 bis 1980 absolvierte ich das praktische Jahr in Warschau.

Im Oktober 1980 verließ ich Polen und lebte bis Juli 1981 in Schweden.

1981 verlegte ich wegen meiner deutschen Abstammung und nach Anerkennung der deutschen Staatsangehörigkeit meinen Wohnsitz in die Bundesrepublik Deutschland.

Im September 1981 heiratete ich den Anaesthesisten Dr.med. habil. Jerzy Siedlecki.

Von November 1982 bis Oktober 1983 war ich Gastärztin in der Klinik für Dermatologie und Allergologie in Augsburg bei Herrn Prof. Dr. med. B.-R. Balda.

Seit 1983 bin ich dort Assistenzärztin.





